

На правах рукописи

Дуросова Полина Алексеевна

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ
ДИСБАЛАНС У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И
СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Ильин Михаил Витальевич

доктор медицинских наук, доцент

Романова Надежда Витальевна

Официальные оппоненты:

Козлов Иван Генрихович – доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии; заведующий лабораторией;

Балмасова Ирина Петровна – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, лаборатория патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний, заведующая лабораторией.

Ведущая организация: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Защита состоится «___» _____ 2018 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.08 в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Калюжин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Диффузные болезни соединительной ткани объединяют достаточно большое число заболеваний, из которых основными и наиболее распространенными являются системная красная волчанка (СКВ) и системная склеродермия (ССД), обладающие выраженным клиническим полиморфизмом (Маколкин В.И., 2012, Бурместер, Г. Р., 2018). Ранняя своевременная диагностика дебюта этих заболеваний весьма затруднительна: начальные клинические проявления их нередко схожи со многими распространенными внутренними болезнями. Кроме того, существуют перекрестные формы СКВ и ССД, характеризующиеся тяжелым течением и толерантностью к проводимой терапии. Уточнение механизмов развития патологического процесса данных заболеваний позволит усовершенствовать методы диагностики и лечения (Сигидин Я.А., 2004, Мазуров В.И., 2017).

За последнее десятилетие накоплено большое количество данных, свидетельствующих о важной роли нейтрофильных гранулоцитов в развитии аутоиммунных заболеваний (Глагольева Е.А., 2015, Тотолян А.А., 2000, Бешагина В.Н., 2010). Функциональная активность (ФА) нейтрофилов напрямую определяется продукцией ими активных форм кислорода (АФК). При исследовании функционального статуса изучаемых клеток при СКВ и ССД установлено значительное усиление процессов кислородзависимого метаболизма (Эрдни-Горяева Н. Э., 2013). Чрезмерное производство АФК и изменение состояния окислительно-восстановительного баланса вызывает неправильную активацию апоптоза и отсрочку элиминации апоптотических тел. Задержка удаления апоптотических клеток может продлить взаимодействие между АФК и ядерными обломками и привести к появлению неоантигенных детерминант, которые впоследствии стимулируют формирование широкого спектра аутоантител, усиливая тем самым воспаление и повреждение органов (Perl A., 2013). Другим потенциальным источником аутоантигенов являются нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), которые состоят из хроматина и антибактериальных ферментов, произведенных нейтрофилами, чтобы заманить в ловушку и убить болезнетворные микроорганизмы (Андрюков Б.Г., 2017).

Имеются данные, что при различных заболеваниях осуществляющие однотипные функции клетки одной популяции могут быть функционально неравнозначными, различаясь по степени проявления неспецифической активности, будучи морфологически неразличимыми. Функциональная неоднородность определяется по различной способности нейтрофилов к генерации АФК, взаимодействию с субстратом, способности к апоптозу, различной степени экспрессии на мембране одинаковых рецепторов или наличием разных рецепторов (Герасимов И.Г., 2006).

Известно, что метаболическая активность и апоптоз нейтрофилов регулируются половыми гормонами. Женские половые гормоны в физиологических концентрациях способствуют увеличению внутриклеточной концентрации АФК. При этом повышение концентрации эстрадиола сопровождается значительным снижением числа жизнеспособных нейтрофилов (Ширшев С.В., 2008). Эстрадиол обладает антиоксидантными свойствами, а тестостерон способствует снижению уровня апоптоза нейтрофилов (Лоткин Е.М., 2002). В тоже время механизмы влияния половых гормонов на метаболизм нейтрофилов до конца не изучены.

Таким образом, исследование феномена функциональной неоднородности нейтрофилов, выявление взаимосвязей между показателями ФА нейтрофилов и концентрацией половых гормонов у больных СКВ и ССД представляется актуальной проблемой.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Вопросами распространенности, клинического течения, диагностики и вариантов лечения СКВ занимались В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, С.К. Соловьев, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Т.М. Решетняк (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», г. Москва). Особенности развития, клинических проявлений и аспектами лечения ССД занимались В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Н.Г. Гусева, Н.В. Бунчук (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», г. Москва). Вопросы участия иммунологических факторов в развитии СКВ и ССД изучались О.А. Свитич (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва), А.В. Власовой (ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва), В.А. Романовым, Н.П. Шилкиной, Н.И. Коршуновым, М.В. Ильиным, Н.В. Романовой (ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль). Фундаментальные и частные клинические аспекты влияния половых гормонов на патогенез и течение СКВ и ССД изучали: Н.Г. Клюквина (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), З.С. Алекберова, М.Ю. Фоломеев (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», г. Москва).

Перечисленные научные школы не раскрывают взаимосвязи между различной ФА нейтрофилов и уровнем половых гормонов у больных СКВ и ССД. Таким образом, выбранная тема диссертационного исследования представляет интерес с точки зрения определения клинико-патогенетического значения феномена функциональной неоднородности нейтрофилов.

Цель исследования

Установить клинико-патогенетическое значение феномена функциональной неоднородности нейтрофилов и гормонального дисбаланса у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией.

Задачи исследования

1. Исследовать состояние кислородзависимого метаболизма нейтрофилов у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией в зависимости от уровня биоцидности клеток, указывающей на их функциональную неоднородность.

2. Выявить особенности функционирования нейтрофилов, обладающих низким, средним и высоким уровнем кислородзависимого метаболизма, при СКВ и ССД.

3. Исследовать изменение концентрации половых гормонов в группах больных СКВ и ССД с различной функциональной активностью клеток и установить наличие взаимосвязи между концентрацией эстрадиола, тестостерона, коэффициентом эстрогении и интенсивностью кислородзависимых реакций.

4. Установить клинико-патогенетическое значение феномена функциональной неоднородности нейтрофилов у больных СКВ и ССД.

5. Определить клинические и лабораторные факторы, обладающие наибольшим влиянием на активацию нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с СКВ и ССД.

Научная новизна

В работе продемонстрировано наличие феномена функциональной неоднородности нейтрофилов у больных СКВ и ССД. Исследовано изменение показателей биоцидности нейтрофилов в группах с высокой, средней и низкой ФА клеток в зависимости от возраста пациентов, формы и длительности заболевания, активности и характера течения патологического процесса при СКВ и ССД. Впервые на основании комплексного исследования установлена взаимосвязь между показателями экспрессии факторов окислительного стресса нейтрофилов и концентрацией половых гормонов у больных СКВ и ССД. Впервые установлено клинико-патогенетическое значение феномена функциональной неоднородности нейтрофилов при СКВ и ССД.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты позволяют уточнить механизмы развития СКВ и ССД в связи с наличием феномена функциональной неоднородности нейтрофилов. На основании клинических и иммунологических методов исследования разработан комплексный, патогенетически обоснованный персонафицированный подход к больным СКВ и ССД, что способствует оптимизации и повышению качества процесса диагностики. Показана целесообразность включения хемилюминесцентного метода исследования ФА нейтрофилов

с определением степени биоцидной активности нейтрофилов в комплексное обследование больных СКВ и ССД, что дает дополнительную информацию об иммуновоспалительной активности и характере течения патологического процесса. Определена возможность прогнозирования повторной госпитализации больных СКВ и ССД с низкой ФА клеток на основании определения КА ХЛлл и иХЛлн.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При системной красной волчанке и системной склеродермии наблюдается феномен функциональной неоднородности нейтрофилов.
2. Существует взаимосвязь между показателями функциональной активности нейтрофилов и уровнем половых гормонов в сыворотке крови у пациентов с СКВ и ССД.
3. Функциональная неоднородность нейтрофилов у больных с СКВ и ССД коррелирует с клинико-патогенетической картиной заболевания.

Методология и методы исследования

Методы исследования включали: общеклиническое обследование пациентов (78 человек) и доноров (25 человек), функциональные (эргометрические) тесты, иммунологические и иммуноцитохимические методы исследования: хемилюминесцентный метод (оценка ФА нейтрофилов), количественное определение суммарного содержания метаболитов оксида азота (NO_3/NO_2), продуцируемых нейтрофилами, твердофазный иммуноферментный анализ (определение концентрации эстрадиола и тестостерона крови).

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, описанные данные, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, базируются на обследовании 50 больных СКВ и 28 больных ССД, контрольную группу составили 25 относительно здоровых донора. Дизайн исследования включал клиническую оценку исследуемых, а также современные лабораторные исследования. Исследование проводилось с использованием хемилюминесцентного метода с добавлением люминола и люцигенина, иммуноферментного анализа. В работе проанализированы 20 специфических иммунологических параметров, которые определялись на базе лаборатории ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», где автор был соисполнителем. Полученные данные были статистически обработаны в лицензионной программе «Statistica 10.0» (StatSoft Inc.) с использованием параметрических и непараметрических методов оценки результатов. Учитывая вышесказанное, можно считать, что полученные научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются достаточно обоснованными и достоверными. Диссертационная работа прошла апробацию на совместном заседании кафедр ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России по терапевтическим дисциплинам (протокол № 111 от 14.12.2017). Основные положения и

выводы диссертации были представлены автором на Международной научно-практической конференции «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы» (6 ноября 2014 г., г. Красноярск); IX Национальном Конгрессе Терапевтов (12-14 ноября 2014 г., г. Москва); VII Международной научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия» (12-13 декабря 2014 г., г. Новосибирск); IV Международной научно-практической конференции «Современная биология: актуальные вопросы» (27-30 декабря 2014 г., г. Санкт-Петербург); III Международной научно-практической конференция «Проблемы медицины в современных условиях» (11 июня 2016 г., г. Казань); III Международной научно-практической конференции «О некоторых вопросах и проблемах современной медицины», (11 июля 2016 г., г. Челябинск); IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и достижения в медицине», (11 апреля 2017 г., г. Самара); I Терапевтическом форуме "Мультидисциплинарный больной", I Всероссийской конференции молодых терапевтов», (16-17 мая 2017 г., г. Москва); XVI Всероссийском научном форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге», (5-8 июня 2017 г., г. Санкт-Петербург).

Личный вклад автора в получении результатов

Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы по теме диссертации, патентно-информационный поиск, определены цель и задачи, методы научно-исследовательской работы. Автором лично проводился набор пациентов для клинического и иммунологического обследования, формирование групп исследования, забор крови для исследования, первичная лабораторная обработка полученных образцов, построение вариационных рядов лабораторных показателей, статистическая обработка данных. Самостоятельно описаны результаты собственных исследований, проведено их обсуждение, сформулированы выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту. Диссертанту принадлежит основная роль в написании научных статей, которые опубликованы в соавторстве.

Внедрение результатов диссертации в практику

Методы исследования показателей кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и продукции метаболитов оксида азота внедрены в работу ревматологического отделения ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Межкафедральной иммунологической лаборатории ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, что позволило усовершенствовать и расширить методы диагностики ревматических заболеваний. Результаты работы включены в лекционный материал и программу практических занятий для обучающихся кафедры терапии Института

последипломного образования и кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, а именно области исследований «Фундаментальные исследования, посвященные изучению строения, функционирования иммунной системы и механизмов иммунной защиты. Изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний (иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии). Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов».

Публикации

По теме диссертации опубликованы 20 работ, в том числе 10 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации материалов исследований, представляемых на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 52 таблицами и 11 рисунками. Библиографический указатель содержит 208 источников, в том числе 56 отечественных и 152 иностранных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедрах терапии Института последипломного образования имени профессора Е.Н. Дормидонтова (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент М.В. Ильин), микробиологии с вирусологией и иммунологией (зав. кафедрой - Почетный работник высшего профессионального образования РФ, доктор медицинских наук, профессор В.А. Романов), кожных и венерических болезней (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент Н.В. Романова) ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор – Заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор А.В. Павлов), на базе экстренной лаборатории, ревматологического отделения и отделения функциональной диагностики ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (главный врач – А.А. Корнилов).

В соответствии с поставленной целью и задачами обследованы 78 пациентов, в том числе 50 больных СКВ и 28 пациентов, страдающих ССД. В контрольную группу были включены 25 женщин, в возрасте от 18 до 53 лет (в среднем $34,2 \pm 9,7$ года). Исследование было разделено на два этапа - стационарный и амбулаторный. Для сбора информации была

разработана индивидуальная регистрационная карта пациента, в которую заносились все результаты лабораторных и клинических методов диагностики, а также фиксировались конечные точки исследования. Протокол исследования был рассмотрен и утвержден на заседаниях Этических комитетов ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» и ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. Каждому пациенту до начала исследования были разъяснены цель и задачи исследования, подписано информированное согласие.

При наборе пациентов учитывались длительность заболевания, давность предыдущей госпитализации, длительность периода ухудшения состояния, регистрировалось медикаментозное лечение, проводимое в срок более двух недель до поступления в клинику. Анализировались данные, полученные при поступлении больных в стационар, при выписке и через шесть и двенадцать месяцев после выписки из клиники. Разделение пациентов на группы проводилось методом репрезентативного подбора по возрасту, полу (больные мужского пола в исследование не включались), длительности и характеру течения, активности и тяжести течения заболевания. Анализировались данные, полученные при госпитализации пациентов в стационар в связи с ухудшением состояния. Результат терапевтического лечения оценивался при выписке и через шесть и двенадцать месяцев после выписки из стационара. С учетом возрастной классификации ВОЗ все пациенты были разделены на группы молодого и зрелого возраста.

Конечными точками исследования являлись общая летальность, частота госпитализаций по поводу ухудшения течения основного заболевания и развития осложнений. Достижение конечных точек регистрировалось через 12 месяцев после включения больных в исследование. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; достоверный диагноз СКВ и ССД в соответствии с критериями ACR/EULAR; активность СКВ не более 2 ст. по классификации Насоновой В.А.; письменное согласие пациента на участие в исследовании; величина индекса массы тела, не превышающая 34,9 кг/м². Критерии исключения из исследования: СКВ соответствующая 3 степени активности по классификации Насоновой В.А.; острое нарушение мозгового кровообращения и/или острый инфаркт миокарда в течение предыдущих 12 месяцев; наличие сахарного диабета, бронхиальной астмы, заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта в стадии обострения; наличие острого инфекционного заболевания, аллергических реакций, онкологической патологии, болезней миокарда, злоупотребление алкоголем; беременность и кормление грудью. На обоих этапах проводилось общеклиническое и иммунологическое обследование пациентов. Иммунологические методы включали в себя:

1. Выделение нейтрофилов периферической крови проводили на двойном градиенте плотности фиколла-урографина (Сайгитов, Р.Т., 2001).
2. ФА нейтрофилов исследовали хемилюминесцентным методом (Земсков В.М., 1988). Для усиления хемилюминесценции использовали люминол или люцигенин (Воейков В.Л., 1994).
3. О степени ФА нейтрофилов судили по спонтанной люминол- и люцигенинзависимой хемилюминесценции, о функциональном резерве клеток - по коэффициентам активации хемилюминесценции (КА ХЛлл и КА ХЛлн), которые рассчитывали как отношение индуцированного показателя (иХЛлл и иХЛлн) к спонтанному (сХЛлл и сХЛлн).
4. Количественное определение суммарного содержания метаболитов оксида азота (NO_3/NO_2) в среде инкубации нейтрофилов проводили с помощью реактива Грисса.
5. Содержание эстрадиола в сыворотке крови человека определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов ИммуноФА-Эстрадиол (ЗАО «НВО Иммунотех», Россия).
6. Концентрацию тестостерона в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов Иммуно-ИФА-тестостерон (ЗАО «НВО Иммунотех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения феномена функциональной неоднородности нейтрофилов, определения его взаимосвязи с показателями, характеризующими течение и активность патологического процесса, а также изменения гормонального статуса при СКВ и ССД, были рассчитаны референсные интервалы изучаемых признаков (Реброва, О.Ю., 2006). Основываясь на определении референсных значений показателей ФА нейтрофилов, пациенты были разделены на группы с низким, средним и высоким уровнем кислородзависимого метаболизма клеток. Показатель спонтанной люминолзависимой хемилюминесценции (сХЛлл), использовавшийся для определения коэффициента активации, в таблицах не приводился, так как являлся дифференцирующим фактором для определения референсных значений, делящих пациентов на группы низкой, средней и высокой активности.

В настоящем исследовании установлено, что у пациентов с СКВ преобладают нейтрофилы со средней ФА: 20% больных имели низкие показатели ФА клеток; нейтрофилы 54% пациентов обладали средним уровнем кислородзависимого метаболизма, у 26% больных зарегистрированы высокие показатели биоцидности нейтрофильных гранулоцитов. У больных ССД в 43% случаев выявлен низкий показатель ФА клеток, в 43% - средний и в 14% - высокий уровень кислородзависимого метаболизма нейтрофилов. Таким образом, при обоих заболеваниях преобладает группа со средней ФА нейтрофилов.

На фоне увеличения общего количества нейтрофилов при длительных хронических воспалительных процессах имеет место значимое снижение их фагоцитарной активности, аэробной и анаэробной бактерицидности, снижение уровня ИЛ-1 β и ИЛ-1 Ra, а также ИНФ- γ при повышении ФНО- α (Абакумова Т. В., 2016). В то же время, повышенная активность нейтрофильных гранулоцитов крови определяет сокращение времени реагирования на стимул и увеличивает готовность к реализации функциональных возможностей клеток, позволяя предположить, что преобладание пациентов с высоким уровнем кислородзависимого метаболизма нейтрофилов ведет к острому возникновению или обострению имеющегося заболевания (Аджигайтканова С. К., 2013).

В таблице 1 представлены данные изменения кислородзависимого метаболизма нейтрофилов у пациентов с СКВ в зависимости от ФА клеток.

Таблица №1

Функциональная неоднородность нейтрофилов у больных СКВ в зависимости от уровня ФА клеток, Me (Q25-Q75)

Показатель	Контроль (n=25)	I СКВ с низким уровнем ФА нейтро- филов (n=10)	II СКВ со средним уровнем ФА нейтро- филов (n=27)	III СКВ с высоким уровнем ФА нейтро- филов (n=13)	p		
					I-II	I-III	II-III
иХЛлл, 10 ⁴ , имп/мин	1,1 (0,2-3,0)	0,6 (0,1-1,3)	1,0 (1,0-3,2)	12,5 (1,0-22,8)	0,17	0,09	0,08
сХЛлн, 10 ⁴ , имп/мин	0,55 (0,2-1,1)	0,35 (0,1-0,5)	1,5 (0,6-2,8)	1,6 (1,2-2,5)	0,01	0,01	0,61
иХЛлн, 10 ⁴ , имп/мин	0,3 (0,1; 0,9)	0,1* (0, - 0,4)	1,0 (0,3-1,0)	0,9 (0,5-1,0)	0,01	0,01	0,62
КА ХЛлл, Ед	1,69 (0,9-3,3)	1,57 (0,86-11,0)	0,98 (0,29-1,33)	1,36 (0,03-1,65)	0,093	0,12	0,85
КА ХЛлн, Ед	0,75 (0,3-1,5)	0,67 (0,2-2,0)	0,5 (0,33-1,0)	0,4 (0,25-0,75)	0,97	0,37	0,43
NO ₃ /NO ₂ , мкМ/л	3,6 (3,3-4,1)	2,65 (1,6-5,0)	1,5* (0,93-2,5)	1,4 (0,62-1,85)	0,036	0,04	0,59

Примечание:* - p < 0,05 по сравнению с контролем

По данным таблицы 1 у пациентов с СКВ с низким уровнем ФА нейтрофилов отмечается статистически значимое снижение потенциала образования супероксид-аниона по данным иХЛлн $0,1 (0,1-0,4) < 0,3 (0,1-0,9)$, $p < 0,05$.

Снижение потенциала образования супероксидного аниона нейтрофилами с низким уровнем метаболизма зависит от:

1) длительности заболевания: в группе с длительностью заболевания менее пяти лет и низкой биоцидностью нейтрофилов отмечалось снижение потенциала продукции супероксидного аниона по данным иХЛлн $0,1 (0,1-0,1) < 0,3 (0,1-0,9)$ при $p < 0,05$ в сравнении с контролем, у пациентов с длительностью заболевания более пяти лет и низким уровнем биоцидности нейтрофильных гранулоцитов так же регистрировалось снижение потенциала продукции супероксидного аниона по данным иХЛлн в сравнении с контролем $0,1 (0,1-0,8) < 0,3 (0,1-0,9)$ при $p < 0,05$;

2) характера течения заболевания: у пациентов с подострым течением заболевания и низкой биоцидностью клеток регистрируется снижение уровня потенциала продукции супероксидного аниона и концентрации метаболитов азота по данным иХЛлн $0,1 (0,1-0,1) < 0,3 (0,1-0,9)$ при $p < 0,05$ и NO_3/NO_2 $2,25 (1,2-2,5) < 3,6 (3,3-4,1)$ при $p < 0,05$ соответственно. При хроническом течении в группе с низкой функциональной активностью нейтрофилов имеется статистически значимое уменьшение потенциала образования супероксидного анион радикала, по данным иХЛлн, в сравнении с контрольными показателями $(0,1 (0,1-0,8) < 0,3 (0,1-0,9))$, $p < 0,05$;

3) активности процесса: нейтрофилы, обладающие низким уровнем кислородзависимого метаболизма, у пациентов с активностью СКВ I и II демонстрируют статистически значимое снижение потенциала образования супероксидного анион-радикала по данным иХЛлн $0,1 (0,1-0,4) < 0,3 (0,1-0,9)$, $p < 0,05$ и $0,1 (0,1-0,1) < 0,3 (0,1-0,9)$ при $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

4) сроками повторной госпитализации: в группе пациентов, госпитализированных повторно в срок менее 12 месяцев обнаружено снижение потенциала продукции супероксидного аниона по данным иХЛлн в сравнении с контролем $0,1 (0,1-0,1) < 0,3 (0,1-0,9)$ при $p < 0,05$. При сроке регоспитализации более 12 месяцев у нейтрофилов с низкой ФА отмечалось снижение потенциала продукции супероксид-аниона по данным иХЛлн $0,1 (0,1-0,4) < 0,3 (0,1-0,9)$, при $p < 0,05$.

У больных ССД с низким уровнем функциональной активности нейтрофилов наблюдалось значительное увеличение резервного потенциала клеток (КАХЛлл) в сравнении с показателями контроля $(7,3 (1,2-17,7) > 1,06 (0,74-2,25))$, $p < 0,05$, ассоциированное с уменьшением содержания метаболитов оксида азота. Кроме того, в группах наблюдения

определялась статистически значимая дифференциация показателей, характеризующих продукцию свободных форм кислорода, а так же резерва продукции супероксид-аниона.

Повышение резерва и продукции АФК напрямую связано с патогенезом ССД. Известно, что окислительный стресс играет в этих процессах важную роль (P. Sambo, 1999). АФК могут оказывать различные эффекты, например, повреждение эндотелиальных клеток или усиленную активацию тромбоцитов, приводящую к повышенной секреции молекул адгезии или секреции воспалительных и профиброгенных цитокинов, таких, как TGF- β . При этом синтез АФК является одним из основных процессов в патогенезе склеродермии (P. Sambo, 2001).

У пациентов с ССД со средним уровнем функциональной активности нейтрофилов в группе с длительностью заболевания более 5 лет регистрируется более высокий потенциал выработки супероксидного анион-радикала в сравнении с пациентами с длительностью заболевания менее 5 лет по данным иХЛлн $1,9 (1,0-3,2) > 0,2 (0,1-0,5)$ при $p < 0,05$.

При сравнении нейтрофилов больных ССД с подострым течением заболевания с разной степенью ФА с группой контроля достоверных различий не установлено. В то же время, обращает на себя внимание отсутствие пациентов, нейтрофилы которых демонстрируют высокую функциональную активность.

При хроническом течении склеродермии пациенты с низким уровнем кислородзависимого метаболизма нейтрофилов обладают более высоким резервом продукции АФК в сравнении с контрольными показателями по данным КАХЛлл $9,0 (3,0-11,0) > 1,69 (0,9-3,3)$, при $p < 0,05$. У больных со средней функциональной активностью регистрируется увеличение продукции супероксидного аниона по данным сХЛлн $1,6 (0,7-2,1) > 0,55 (0,2-1,1)$, при $p < 0,05$.

При внутригрупповом сравнении наблюдается динамика постепенного повышения продукции супероксидного аниона от группы с низкой функциональной активностью к высокой. В группе с высокой бицидностью нейтрофилов наблюдается снижение резерва образования АФК, в том числе супероксидного аниона в сравнении с показателями группы с низкой ФА по данным КАХЛлл $0,53 (0,1-1,0) < 9,0 (3,0-11,0)$, при $p < 0,05$ и КАХЛлн $0,17 (0,04-0,4) < 2,7 (0,5-7,8)$, при $p < 0,05$.

Снижение резерва продукции АФК в группе с высокой ФА нейтрофилов, более активно, чем в группе с низким уровнем кислородзависимого метаболизма, продуцирующих супероксид-анион, вероятно, связано с истощением механизмов образования активных метаболитов кислорода.

Тот факт, что половые стероиды являются одной из причин полового диморфизма, наблюдаемого при аутоиммунных заболеваниях, определил большой интерес ревматологов к изучению влияния половых стероидов на иммунитет.

Установлено, что иммунная реактивность более выражена у женщин, чем у мужчин, с чем связана более высокая распространенность аутоиммунных заболеваний среди женщин. Во многом это обусловлено эффектами половых гормонов, которые влияют на возникновение и тяжесть иммунноопосредованных патологических состояний посредством модуляции деятельности клеток. При этом механизмы действия половых гормонов на функциональную активность нейтрофилов до конца не выяснены.

Известно, что влияние стероидных гормонов опосредовано через суперсемейство ядерных рецепторов, расположенных на мембранах клеток. Влияние эстрогена реализуется через рецепторы двух типов: ER- α (ESR1) и ER- β (ESR-2), андрогенов – через AR рецептор (Antonio Martocchia, 2013).

Учитывая половую принадлежность больных, составивших группу наблюдения, для обеспечения корректности статистического анализа в контрольную группу были включены только женщины.

В настоящем исследовании у больных СКВ и ССД обнаружено статистически значимое повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови в сравнении с показателями группы контроля (285,0 (117,0-365,0)>115,0 (30,0-200,0), $p<0,05$) и 131,5 (94,5-164,2)>115,0 (30,0-200,0), $p<0,05$ (Таблица 2).

Таблица №2

Сравнительная характеристика показателей содержания половых гормонов в крови больных системной красной волчанкой и системной склеродермией, Me (Q25-Q75)

Показатель	Контроль (n=25)	Системная красная волчанка (n=50)	Системная склеродермия (n=28)	<i>p</i>
Эстрадиол	115,0 (30,0-200,0)	285,0* (117,0-365,0)	131,5* (94,5-164,2)	0,01
Тестостерон	0,36 (0,07-0,65)	0,30 (0,17-0,44)	0,30 (0,18-0,40)	0,92

Примечание: * - $p<0,05$ по сравнению с контролем

Функциональная неоднородность нейтрофилов у больных СКВ и ССД детерминирована содержанием эстрадиола и тестостерона вне зависимости от характера течения и продолжительности заболевания.

Изменение ФА нейтрофилов вносит существенный вклад в развитие аутоиммунных заболеваний. При этом непосредственное участие половых гормонов в регуляции ФА клеток носит неоспоримый характер.

Представленные на рисунках 1-3 данные демонстрируют влияние половых гормонов на метаболизм нейтрофилов.

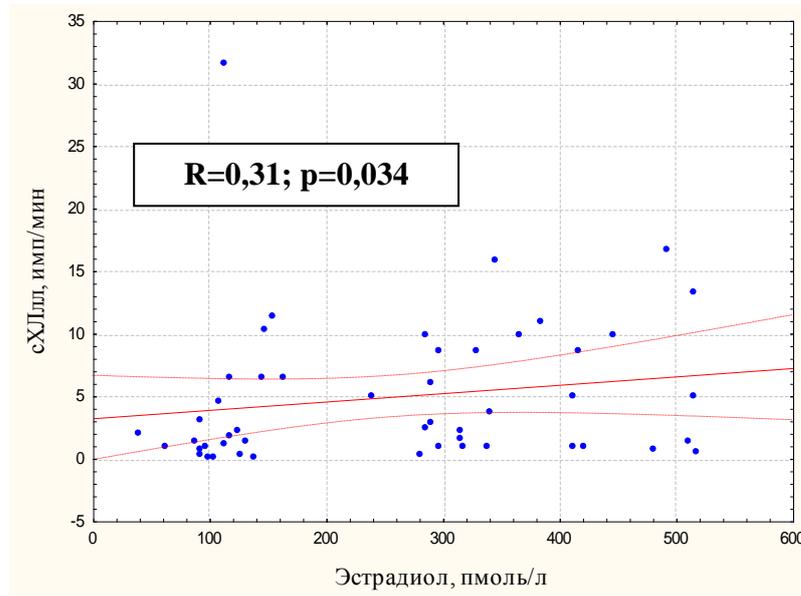


Рисунок 1 - Взаимосвязь между уровнем кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и концентрацией эстрадиола в крови больных СКВ

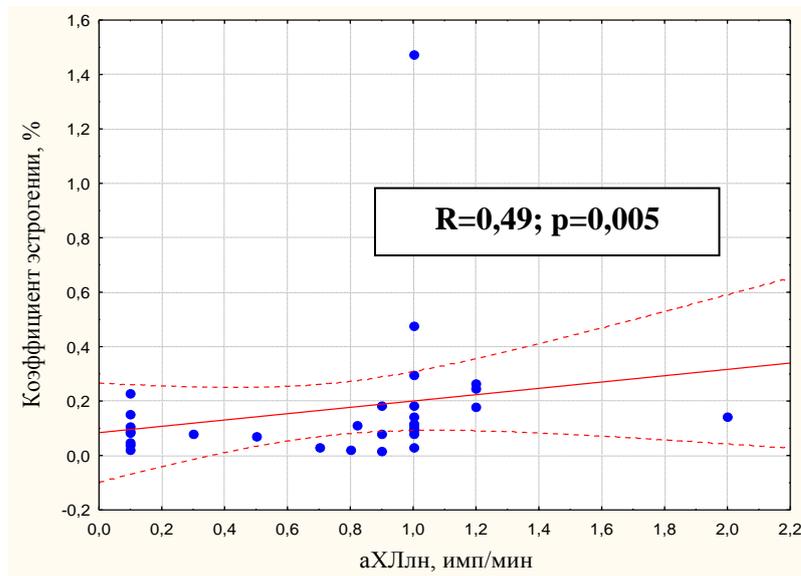


Рисунок 2 - Взаимосвязь показателей резерва продукции супероксид-аниона нейтрофилами и коэффициента эстрогени у больных СКВ

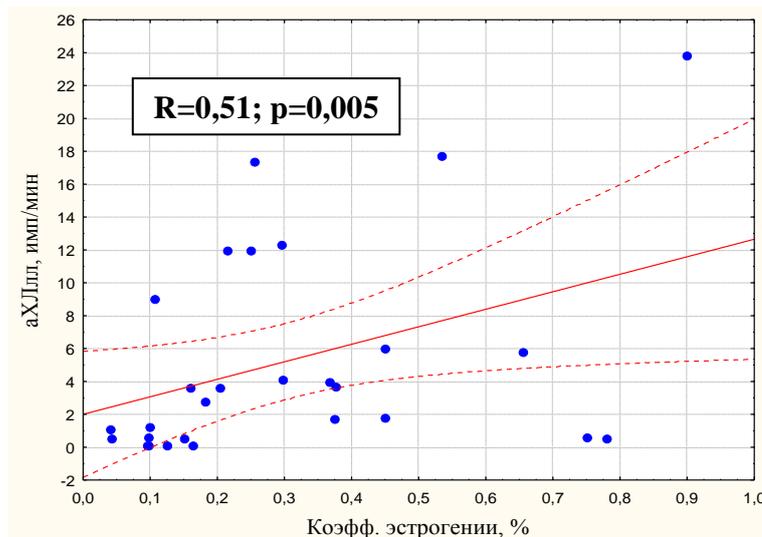


Рисунок 3 - Взаимосвязь показателей резервного потенциала нейтрофилов и коэффициента эстрогени у больных ССД

Обнаружена прямая корреляция между уровнем кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (сХЛЛл) и уровнем эстрадиола крови ($R=0,31$; $p=0,034$). Установлено, что резервный потенциал нейтрофилов, по данным иХЛЛл, у больных СКВ, а также резерв продукции супероксидного анион-радикала, по данным иХЛЛн, у больных ССД находятся в прямой корреляционной зависимости от коэффициента эстрогени ($R=0,51$; $p=0,005$ и $R=0,49$; $p=0,005$, соответственно).

Поскольку половые гормоны принимают активное участие в регуляции жизнедеятельности нейтрофилов, постольку выявление взаимосвязи между функциональной активностью клеток и концентрацией половых гормонов в крови больных СКВ и ССД представляется важным практическим результатом исследования (таблицы 3, 4).

Таблица №3

Корреляционная матрица (R_s) показателей ФА нейтрофилов и уровня половых гормонов у больных системной красной волчанкой

Показатель	Эстрадиол	Тестостерон
сХЛЛл, 10^4 , имп/мин	0,31*	0,05
иХЛЛл, 10^4 , имп/мин	0,06	0,23
сХЛЛн, 10^4 , имп/мин	-0,05	0,07
иХЛЛн, 10^4 , имп/мин	-0,1	0,06
КА ХЛЛл, Ед	-0,07	0,29*
КА ХЛЛн, Ед	0,01	-0,09
NO_3/NO_2 , мкМ/л	-0,18	-0,15

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь между концентрацией эстрадиола в сыворотке крови и уровнем кислородзависимого метаболизма нейтрофилов ($R=0,31$, $p<0,05$) и прямая корреляция между степенью ФА нейтрофилов и уровнем тестостерона в сыворотке крови ($R=0,29$, $p<0,05$).

Таблица №4

Корреляционная матрица (R_s) показателей ФА нейтрофилов и уровня половых гормонов у пациентов с системной склеродермией

Показатель	Эстрадиол	Тестостерон
сХЛлл, 10^4 , имп/мин	- 0,17	0,28
иХЛлл, 10^4 , имп/мин	- 0,23	0,45*
сХЛлн, 10^4 , имп/мин	- 0,14	0,16
иХЛлн, 10^4 , имп/мин	0,11	0,3
КА ХЛлл, Ед	0,01	0,01
КА ХЛлн, Ед	0,21	0,06
NO_3/NO_2 , мкМ/л	0,13	-0,47*

Примечание: * - $p<0,05$ по сравнению с контролем

Установлено наличие прямой средней корреляционной взаимосвязи между резервом продукции АФК нейтрофилами и концентрацией тестостерона в крови больных ССД ($R_s=0,45$, $p<0,05$), также наличие обратной умеренной корреляции между уровнем тестостерона и содержанием метаболитов азота в сыворотке крови ($R_s=-0,47$, $p<0,05$).

Ниже приведены результаты исследования изменения уровня функциональной активности нейтрофилов в зависимости от концентрации половых гормонов (таблицы 5 и 6).

**Корреляционная матрица (Rs) взаимосвязи уровня функциональной активности
нейтрофилов и концентрацией половых гормонов у пациентов с СКВ**

Показатель	Низкая ФА нейтрофилов		Средняя ФА нейтрофилов		Высокая ФА нейтрофилов	
	Эстра- диол	Тестосте- рон	Эстра- диол	Тестосте- рон	Эстра- диол	Тестосте- рон
иХЛЛл, 10 ⁴ , имп/мин	-0,41	0,34	-0,08	0,04	0,4	0,41
сХЛЛн, 10 ⁴ , имп/мин	-0,37	0,28	-0,37	-0,02	0,36	0,22
иХЛЛн, 10 ⁴ , имп/мин	0,35	0,02	-0,38*	-0,17	0,04	0,68*
КАХЛЛл, Ед	-0,58	0,31	0,07	0,29	0,3	0,39
КА ХЛЛн, Ед	0,52	-0,25	0,05	-0,05	-0,38	0,28
NO ₃ /NO ₂ , мкМ/л	-0,04	0,19	-0,41*	-0,01	0,59*	-0,46

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем

У больных с СКВ с высокой ФА нейтрофилов обнаруживается прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между концентрацией тестостерона и резервом продукции супероксидного анион-радикала ($R=0,68$, $p=0,009$). В группе пациентов со средней ФА клеток выявляется обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем эстрадиола в сыворотке крови и резервом продукции супероксид-аниона ($R=-0,38$, $p=0,04$).

Таблица №6

**Корреляционная матрица (Rs) взаимосвязи уровня функциональной активности
нейтрофилов и концентрацией половых гормонов у пациентов с ССД**

Показатель	Низкая ФА нейтрофилов		Средняя ФА нейтрофилов		Высокая ФА нейтрофилов	
	Эстра- диол	Тестосте- рон	Эстра- диол	Тестосте- рон	Эстра- диол	Тестосте- рон
иХЛЛл, 10 ⁴ , имп/мин	-0,05	0,34	-0,46	0,28	-0,2	0,8
сХЛЛн, 10 ⁴ , имп/мин	-0,04	0,46	0,06	-0,28	-0,4	0,4
иХЛЛн, 10 ⁴ , имп/мин	0,015	-0,015	0,29	-0,002	0	0,89
КАХЛЛл, Ед	-0,04	-0,23	-0,45	0,34	-0,2	0,8
КА ХЛЛн, Ед	0,03	-0,24	0,32	0,28	0,2	0,8
NO ₃ /NO ₂ , мкМ/л	0,44	-0,77*	0,25	-0,43	-0,70	-0,40

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

У больных ССД с низкой ФА нейтрофилов наблюдается обратная выраженная корреляционная взаимосвязь между продукцией тестостерона и концентрацией метаболитов азота ($R = -0,77$, $p < 0,05$).

Ранее установлено, что индекс активности СКВ у женщин, находящихся в пре- и постменопаузе, абсолютно идентичен, что указывает на отсутствие взаимосвязи между статусом менопаузы и снижением активности заболевания. С другой стороны, индекс повреждения у женщин в постменопаузе выше. При этом взаимосвязи между статусом менопаузы и индексом активности, количеством обострений и индексом повреждения не выявлено (М. В. Urowitz, 2006).

Принимая во внимание вышеизложенное, было проведено исследование функциональной активности нейтрофилов у больных СКВ и ССД в зависимости от наступления периода менопаузы в результате которого статистически значимых различий в уровне кислородзависимого метаболизма нейтрофилов в пре- и постменопаузе у пациентов с СКВ и ССД выявлено не было.

В тоже время при проведении корреляционного анализа установлено, что у больных СКВ в пременопаузе существует средняя обратная корреляция между уровнем функционального резерва продукции АФК, в частности, супероксидного анион-радикала и концентрацией эстрадиола в крови ($R = -0,41$, $p = 0,01$). Обнаружена прямая корреляция между индексом эстрогении и резервом продукции супероксидного анион-радикала ($R = 0,44$, $p = 0,007$).

У больных СКВ в постменопаузе отмечается прямая корреляция между уровнем эстрадиола и степенью ФА нейтрофилов ($R = 0,7$, $p < 0,05$) и обратная умеренная взаимосвязь между уровнем эстрадиола и концентрацией метаболитов азота ($R = -0,52$, $p < 0,05$). Обнаружена обратная умеренная корреляция между концентрацией тестостерона и функциональным резервом продукции супероксидного анион-радикала ($R = -0,53$, $p = 0,049$). Выявлена прямая умеренная корреляция между коэффициентом эстрогении и продукцией АФК ($R = 0,57$, $p = 0,03$), а так же обратная умеренная корреляция индекса эстрогении и функциональным резервом продукции АФК нейтрофилами ($R = -0,55$, $p = 0,04$).

У пациентов с ССД обнаружена сильная прямая корреляция между концентрацией тестостерона в сыворотке крови и потенциалом продукции АФК нейтрофилами ($R = 0,78$, $p = 0,0002$), а так же прямая корреляция между уровнем продукции АФК и индексом эстрогении ($R = 0,56$, $p = 0,02$).

Исследованиями последних лет убедительно доказано, что развитие СКВ и ССД сопровождается нарушением регуляции функциональной активности лейкоцитов и ассоциировано с поражением внутренних органов, прежде всего легких и сердечно-

сосудистой системы (Бестаев Д.В., 2014, Роженцева Д.А., 2017). Окислительное повреждение ДНК клеток является фактором аутоантигенного эксцесса и иммунной активации у больных СКВ и ССД (Капрельянц Е.Ю., 2015).

В настоящем исследовании у пациентов с СКВ обнаружена средняя корреляция между уровнем продукции АФК, супероксидного анион-радикала и концентрацией С-реактивного белка (СРБ) ($R=0,48$, $p=0,0003$ и $R=0,36$, $p=0,009$, соответственно). Системные проявления СКВ коррелируют с уровнем продукции супероксидного анион-радикала ($R=-0,34$, $p=0,014$). Резерв продукции супероксид аниона нейтрофилами обратно коррелирует с уровнем СРБ ($R=-0,34$, $p=0,013$).

У пациентов с ССД обнаружена прямая средняя корреляция между уровнем продукции кислородных радикалов и поражением легких ($R=0,38$, $p=0,042$), уровнем СРБ ($R=0,48$, $p=0,009$), а так же сильная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем продукции активных форм кислорода и концентрацией IgA ($R=0,65$, $p=0,001$). Концентрация СРБ коррелирует с уровнем активных форм кислорода ($R=-0,37$, $p=0,046$). Поражение нервной системы взаимосвязано с уровнем продукции супероксидного анион-радикала ($R=0,41$, $p=0,029$).

Для определения совокупности признаков, позволяющих различить группы с различным уровнем функциональной активности нейтрофилов, использовали дискриминантный анализ, который осуществлялся в группах больных СКВ, ССД и группе контроля. Дискриминантный анализ проводился методом пошагового включения с учетом эффекта мультиколлинеарности. На каждом из этапов рассматривались все исследуемые переменные и находилась та из них, которая вносит наибольший вклад в различие между группами. Данная переменная включалась в модель и совершался переход к следующему шагу. Для ответа на вопрос об особенностях активации клеток в зависимости от того, к какой группе принадлежит конкретное наблюдение, проведен факторный анализ, позволяющий понять организацию связей между изучаемыми признаками. Факторный анализ, выполненный методом главных компонент, позволил определить относительно самостоятельное "сцепление" тесно связанных признаков (новый интегральный фактор), которое играет более существенную роль в становлении патологического процесса, чем отдельно взятый признак.

Таким образом, определено, что активация нейтрофилов характерна только для больных СКВ и ССД. Наибольшее влияние на активацию клеток оказывают С-реактивный белок и половые гормоны (соотношение тестостерона и эстрадиола).

ВЫВОДЫ

1. При системной красной волчанке и системной склеродермии наблюдается феномен функциональной неоднородности нейтрофилов, характеризующийся преобладанием клеток со средней функциональной активностью. Популяция нейтрофилов при ССД представлена преимущественно клетками с низким и средним уровнем кислородзависимого метаболизма.
2. Особенностью функционирования нейтрофилов, обладающих низким уровнем кислородзависимого метаболизма при СКВ и ССД, в отличие от пула клеток, демонстрирующих средний и высокий уровни окислительного стресса, является значимое снижение резерва продукции супероксидного анион-радикала.
3. Функциональная неоднородность нейтрофилов у больных СКВ и ССД детерминирована содержанием эстрадиола и тестостерона вне зависимости от характера течения и продолжительности заболевания. При СКВ, наблюдается взаимосвязь между уровнем кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (сХЛл) и концентрацией эстрадиола ($R=0,31$, $p=0,034$). Резервный потенциал нейтрофилов у больных СКВ, а также резерв продукции супероксидного анион-радикала при ССД находятся в прямой корреляционной зависимости от коэффициента эстрогении ($R=0,51$; $p=0,005$ и $R=0,49$; $p=0,005$).
4. У больных СКВ образование АФК нейтрофилами прямо взаимосвязано с концентрацией С-реактивного белка ($R=0,48$; $p=0,0003$), а продукция супероксидного анион-радикала обратно коррелирует с системными проявлениями заболевания ($R= -0,34$; $p= 0,014$). При ССД уровень кислородзависимого метаболизма нейтрофилов прямо взаимосвязан с концентрацией СРБ ($R=0,48$; $p=0,009$) и поражением легких ($R=0,38$, $p=0,042$). Резервный потенциал нейтрофилов находится в прямой зависимости от концентрации IgA ($R=0,43$; $p=0,026$), IgG ($R=0,39$; $p=0,04$) и ассоциирован с поражением нервной системы ($R=0,41$; $p=0,029$).
5. Наибольшее влияние на активацию клеток при СКВ и ССД оказывают С-реактивный белок и соотношение концентрации тестостерона и эстрадиола (коэффициент эстрогении).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие феномена функциональной неоднородности нейтрофилов при системной красной волчанке и системной склеродермии позволяет дифференцировать группы больных и реализовать персонализированный подход к пациенту, что способствует оптимизации и повышению качества процесса диагностики.
2. Включение хемилюминесцентного метода исследования функциональной активности нейтрофилов с определением степени биоцидной активности нейтрофилов в комплексное обследование больных СКВ и ССД дает дополнительную информацию об иммуновоспалительной активности и характеру течения патологического процесса.

3. Рекомендуется осуществлять мониторинг показателей биоцидного потенциала клеток (КА ХЛлл) и резерва продукции супероксидного анион-радикала (иХЛлн) нейтрофилов в группе больных СКВ и ССД с низкой ФА клеток не позднее, чем через три месяца после выписки из стационара в целях прогнозирования вероятности повторной госпитализации.

4. Необходимо определять уровень эстрогении (соотношения тестостерон/эстрадиол) у больных СКВ и ССД для коррекции гормонального дисбаланса, как одного из факторов, участвующих в механизмах патогенеза данных заболеваний.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные о феномене функциональной неоднородности нейтрофилов и гормональном дисбалансе у больных СКВ и ССД дают дополнительную информацию о развитии патологического процесса и расширяют диагностические возможности с точки зрения объективной оценки характера течения заболевания и эффективности проводимого лечения. Перспективным направлением исследований в этой области представляется поиск методов коррекции выявленных нарушений биоцидности клеток. В фокусе последующих работ могут быть определены средства и способы коррекции метаболической активности нейтрофилов.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мальцева П.А. (Дуросова П.А.)** Взаимосвязь между показателями кислородзависимого метаболизма, апоптоза нейтрофилов и концентрацией половых гормонов у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией // **Уральский медицинский журнал.**- 2010.- №12(66).- С.88-91 (соавт. Капрельянц Е.Ю., Ильин М.В., Романов В.А., Хрусталева О.А.).
2. **Мальцева П.А. (Дуросова П.А.)** Кислородзависимый метаболизм, апоптоз нейтрофилов и содержание сывороточного кортизола у больных системной красной волчанкой с различной активностью заболевания // **Иммунология.**- 2011.- №3.- С.119-121 (соавт. Ильин М.В., Романов В.А., Хрусталева О.А.).
3. **Мальцева П.А. (Дуросова П.А.)** Клинико-патогенетическое значение определения показателей функциональной активности и апоптоза нейтрофилов у больных системной красной волчанкой // **Практическая медицина.**- 2011.- № 4(52).- С. 101-103 (соавт. Ильин М.В., Е.В. Речкина, Н.И. Коршунов).
4. **Мальцева П.А. (Дуросова П.А.)** Экспрессия факторов окислительного стресса и апоптоза нейтрофилов при ишемической болезни сердца // **Иммунология.**- 2011.- № 6.- С. 313-315 (соавт. Ильин М.В., А.С. Волкова, В.А. Романов, О.А. Хрусталева).
5. **Мальцева П.А. (Дуросова П.А.)** Экспрессия факторов окислительного стресса и апоптоза нейтрофилов при развитии дисфункции миокарда у больных системной красной

волчанкой и системной склеродермией // **Фундаментальные исследования.**- 2011.- № 9.- С. 73-75 (соавт. М.В. Ильин, А.С. Волкова, В.А. Романов, О.А. Хрусталеv).

6. **Мальцева П.А. (Дуросова П.А.)** Изменение показателей кислородзависимого метаболизма и апоптоза нейтрофилов под влиянием моэксиприла у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией // **Фундаментальные исследования.**- 2011.- № 10.- С. 70-73 (соавт. М.В. Ильин, А.С. Волкова, В.А. Романов, О.А. Хрусталеv).
7. **Мальцева П.А. (Дуросова П.А.)** Исследование взаимосвязи между показателями эндотелийзависимой вазореактивности, кислородзависимого метаболизма и апоптоза нейтрофилов при системной красной волчанке и системной склеродермии // **Паллиативная медицина и реабилитация.**- 2011.- №3.- С. 17-19 (соавт. М.В. Ильин, А.С. Волкова, В.А. Романов, О.А. Хрусталеv).
8. **Мальцева П.А. (Дуросова П.А.)** Эффективность применения моэксиприла для коррекции нарушений функциональной активности нейтрофилов при системной красной волчанке // **Проблемы стандартизации в здравоохранении.**- 2011.- № 7-8.- С. 40-42 (соавт. М.В. Ильин, В.А. Романов, О.А. Хрусталеv).
9. **Мальцева П.А. (Дуросова П.А.)** Изменение показателей окислительного стресса и апоптоза нейтрофилов при диффузной и лимитированной формах системной склеродермии // **Цитокины и воспаление.**- 2011.- т.10.- №3.- С. 79-82 (соавт. М.В. Ильин, В.А. Романов, О.А. Хрусталеv).
10. **Мальцева П.А. (Дуросова П.А.)** Изменение показателей окислительного стресса и апоптоза нейтрофилов при ревматических заболеваниях // **Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.**- 2012.- №1.- С. 89-92 (соавт. М.В. Ильин, Д.В. Розанов, А.С. Волкова, А.О. Хрусталеv).
11. **Дуросова П.А.** Взаимосвязь между показателями функциональной активности нейтрофилов, содержанием эстрадиола и тестостерона у больных системной склеродермией / М.В. Ильин, **П.А. Дуросова** // Международная научно-практическая конференция «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы» (6 ноября 2014 г., г. Красноярск). С. 26-28.
12. **Дуросова П.А.** Изменение функциональной активности нейтрофилов в зависимости от содержания эстрадиола и тестостерона в крови больных системной красной волчанкой /М.В. Ильин, **П.А. Дуросова** // IX Национальный Конгрессе Терапевтов (12-14 ноября 2014 г., г. Москва)/ С. 65 – 66.
13. **Дуросова П.А.** Функциональная неоднородность и запрограммированная гибель нейтрофилов при системной красной волчанке / М.В. Ильин, **П.А. Дуросова** // IX Национальный Конгрессе Терапевтов (12-14 ноября 2014 г., г. Москва)/ С. 66 – 67.

14. **Дуросова П.А.** Влияние ингибитора АПФ моэксиприла на функциональную активность и апоптоз нейтрофилов у больных системной красной волчанкой / М.В. Ильин, **П.А. Дуросова** // VII Международной научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия» (12-13 декабря 2014 г., г. Новосибирск). С 30 – 33.
15. **Дуросова П.А.** Функциональная неоднородность и программированная гибель нейтрофилов при системной склеродермии / М.В. Ильин, **П.А. Дуросова** // IV Международной научно-практической конференции «Современная биология: актуальные вопросы» (27-30 декабря 2014 г., г. Санкт-Петербург). С. 18-20.
16. **Дуросова П.А.** Взаимосвязь показателей функциональной активности нейтрофилов и концентрации половых гормонов при системной красной волчанке / М.В. Ильин, **П.А. Дуросова** // III Международной научно-практической конференция «Проблемы медицины в современных условиях» (11 июня 2016 г., г. Казань). С. 52 – 54.
17. **Дуросова П.А.** Взаимосвязь показателей функциональной неоднородности нейтрофилов и концентрации половых гормонов при системной склеродермии / М.В. Ильин, **П.А. Дуросова** // III Международной научно-практической конференции «О некоторых вопросах и проблемах современной медицины», (11 июля 2016 г., г. Челябинск). С 88 – 94.
18. **Дуросова П.А.** Изменение показателей функциональной активности нейтрофилов у больных системной склеродермией в зависимости от наступления менопаузы / М.В. Ильин, **П.А. Дуросова** // IV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и достижения в медицине», (11 апреля 2017 г., г. Самара). С.34 – 36.
19. **Дуросова П.А.** Изменение содержания эстрадиола и тестостерона в крови больных системной красной волчанкой / М.В. Ильин, **П.А. Дуросова** // I Терапевтическом форуме "Мультидисциплинарный больной", I Всероссийской конференции молодых терапевтов», (16-17 мая 2017 г., г. Москва). С 30 – 31.
20. **Дуросова П.А.** Взаимосвязь показателей функциональной активности нейтрофилов и уровня метаболитов азота в крови больных системной красной волчанкой / М.В. Ильин, **П.А. Дуросова** // XVI Всероссийском научном форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге», (5-8 июня 2017 г., г. Санкт-Петербург). С. 112.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АФК – активные формы кислорода
- ИЛ-1 – интерлейкин-1
- ИЛ-6 – интерлейкин-6
- ИНФ- γ – интерферон гамма
- иХЛлл – индуцированная хемилюминесценция с люминолом
- иХЛлн – индуцированная хемилюминесценция с люцигенином
- КАХЛлл – коэффициент активации хемилюминесценции с люминолом
- КАХЛлн – коэффициент активации хемилюминесценции с люцигенином
- НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки
- сХЛлл – спонтанная хемилюминесценция с люминолом
- сХЛлн – спонтанная хемилюминесценция с люцигенином
- СКВ – системная красная волчанка
- СРБ – С – реактивный белок
- ССД – системная склеродермия
- ФА – функциональная активность
- ФНО- α – фактор некроза опухоли
- AR – рецептор андрогена
- IgA – иммуноглобулин А
- ER- α (ESR1) – рецептор эстрадиола альфа (эстрогенный рецептор первого типа)
- ER- β (ESR-2) – рецептор эстрадиола бета (эстрогенный рецептор второго типа)
- IL-1 β – интерлейкин 1 бета
- IL-1 Ra – интерлейкин 1 Ra
- R_s – коэффициент корреляции
- TGF- β – трансформирующий фактор роста бета
- TNF – tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)